2.2 緒言

グセルクマブは，ヒトインターロイキン-23 の p19 サブユニットと高い特異性及び親和性で結合する完全ヒト型免疫グロブリン G1λ モノクローナル抗体である。

日本では，グセルクマブの皮下投与製剤（トレムフィア®皮下注 100 mg シリンジ）は，既存治療で効果不十分な尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症及び掌蹠膿疱症の効能又は効果で承認されている。現在は，グセルクマブの点滴静注製剤及び皮下投与製剤について，クローン病及び潰瘍性大腸炎（UC）に対する臨床開発を進めている。

UC は，結腸で慢性的な炎症が起こる原因不明の炎症性腸疾患であり，遺伝的及び環境的要因が発症に関与していると考えられている（Ordás 2012; Danese 2004; IBD 診療ガイドライン 2020）。UC 患者では，再燃と寛解を繰り返すことが多く，下痢，直腸出血，体重減少，腹痛，便意切迫，疲労，発熱が生じ，関節炎等の腸管外の合併症も認められる（Regueiro 2023; Ordás 2012; Caron 2023; IBD 診療ガイドライン 2020）。

UC の主な治療目標は，寛解の導入と維持，QoL の改善，コルチコステロイドの長期使用の回避及びがん化リスクの最小化である（Kornbluth 2010）。UC に対する治療薬は既に複数あるが，UC 患者の約 1/3 は，advanced therapy（生物学的製剤又は JAK 阻害剤等，以下 ADT）で効果が認められず（一次無効），寛解が認められた UC 患者の 10%では治療効果が減弱する（二次無効）。一次無効又は二次無効の UC 患者は，治療方法の変更や用量調節が必要となる（Afzali 2023）。そのため，既存治療や ADT で効果不十分又は忍容性不良の UC 患者に対し，治療効果が長期間持続し良好な安全性プロファイルを有する新たな治療選択肢が求められている。

UC に対するグセルクマブの臨床開発として，既存治療又は ADT に対して効果不十分あるいは忍容性不良で中等症から重症の活動期 UC 患者を対象に，国際共同第 2b/3 相試験である CNTO1959UCO3001 試験（UCO3001 試験）を実施中である。

UCO3001 試験は 3 つの試験（寛解導入試験 1 及び 2 並びに寛解維持試験）から構成されている。いずれの試験でも主要評価項目を達成し，グセルクマブ寛解導入投与及び維持投与の有効性及び良好な安全性が示された。安全性の結果は既知の安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性の懸念は特定されなかった。さらに日本人集団でも有効性及び安全性について全体集団と同様の傾向が認められたため，UC に係るグセルクマブの承認申請を行うこととした。本申請では，既承認のトレムフィア皮下注 100 mg シリンジに加え，UCO3001 試験，100 mg/mL PFS-U 及び 10 mg/mL FVP を用いてグセルクマブ 200 mg を健康被験者に単回 IV 投与したときの生物学的同等性を評価した海外第 1 相試験（CNTO1959EDI1001），3 つの異なるデバイス［1 mL Prefilled syringe-[redacted]（PFS-U），2 mL PFS-U，2 mL Prefilled syringe-[redacted]（PFS-Y）］を用いてグセルクマブ 200 mg を健康被験者に SC 投与したときの生物学的同等性を評価した海外第 1 相試験（CNTO1959CRD1003）の結果に基づき，グセルクマブの新たな製剤として点滴静注製剤及び 200 mg 皮下投与製剤（PFS-U，PFS-Y）の承認申請を行うこととした。

参考文献

Afzali A (2023), Lukanova R, Hennessy F, et al. Unmet Needs in Real-World Advanced Therapy-Naïve and -Experienced Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis in the United States. Adv Ther. 2023;40:4321–4338.

Caron B (2023), Ghosh S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Identifying, Understanding, and Managing Fecal Urgency in Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(6):1403-1413.

Danese S (2004), Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. Autoimmun Rev. 2004;3(5):394-400.

Kornbluth A (2010), Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010 Mar;105(3):501 23; quiz 524. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2010;105(3):500.

Loftus EV Jr (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004;126(6):1504-1517.

Ordás I (2012), Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. Lancet. 2012;380(9853):1606-1619.

Regueiro M (2023), Hunter T, Lukanova R, et al. Burden of Fatigue Among Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Results from a Global Survey of Patients and Gastroenterologists. Adv Ther. 2023;40(2):474-488.

日本消化器学会　炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン 2020（改訂第 2 版）